

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-29590

(43)公開日 平成11年(1999)2月2日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F 1
C 07 H 19/06		C 07 H 19/06
A 01 N 47/28	101	A 01 N 47/28
47/36	101	47/36
63/00		63/00
A 61 K 31/70	ADZ	A 61 K 31/70
		ADZ
	審査請求 未請求 請求項の数 6 FD (全 45 頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号 特願平10-145133

(22)山順日 平成10年(1998)5月11日

(31)優先権主張番号 特願平9-137674

(32)優先日 平9(1997)5月13日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000003698

富山化学工業株式会社

東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

(72)発明者 清都 太郎

富山県高岡市戸出町3丁目8-7

(72)発明者 四辻 彰

富山県射水郡小杉町上野30

(72)発明者 梶田 哲也

富山県高岡市京田110

(72)発明者 高嶋 健一

富山県小矢部市平桜6436

(72)発明者 宮尾 徳子

富山県富山市布目3520

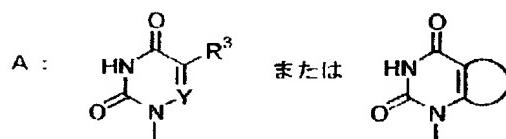
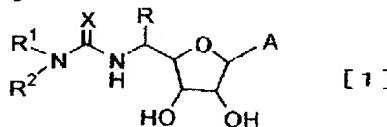
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 5-デオキシ-5-ウレイド- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸誘導体またはその塩、それらを含有する抗真菌剤及びキチン合成酵素阻害剤

(57)【要約】

【構成】 本発明は、一般式

【化1】



ていてもよいアルキルもしくはアリール基、保護されていてもよいカルボキシル基もしくはヒドロキシル基、ニトロ基、ハロゲン原子等で表される基を示す。」で表される新規誘導体またはその塩に関する。

【効果】 一般式 [1] で表される5-デオキシ-5-ウレイド- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸誘導体またはその塩は、真菌細胞壁の成分であるキチンの合成を阻害する作用を有し、人、動物および植物の真菌性疾患の予防、治療またはダニやノミなどの害虫の生育阻害に有效である。

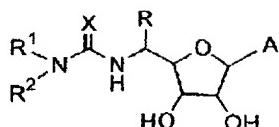
「式中、Rは、保護されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルアルキル、アリール、シクロアルキル、アシルもしくは複素環式基またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合する窒素原子と一緒にになって形成する置換されていてもよい環状アミノ基を；R<sup>3</sup>は、水素原子、置換され

1

## 【特許請求の範囲】

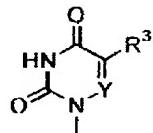
## 【請求項1】一般式

## 【化1】



「式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルアルキル、アリール、シクロアルキル、アシルもしくは複素環式基またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合する窒素原子と一緒にになって形成する置換されていてもよい環状アミノ基を；Rは、保護されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を；Xは、酸素原子または硫黄原子を；Aは、」

## 【化2】



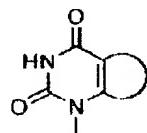
（式中、Yは、CHまたは窒素原子を；R<sup>3</sup>は、水素原子、置換されていてもよいアルキルもしくはアリール基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基、ハロゲン原子または

## 【化3】



（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいアルキルもしくはアリール基またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が結合する窒素原子と一緒にになって形成する置換されていてもよい環状アミノ基を示す。）で表される基を示す。）またはウラシルの5位および6位で形成される縮合環

## 【化4】



で表される基を示す。」で表される5-デオキシ-5-ウレイド-β-D-アロフラノシリウロン酸誘導体またはその塩。

【請求項2】Rが、保護されていてもよいカルボキシル基である請求項1記載の5-デオキシ-5-ウレイド-β-D-アロフラノシリウロン酸誘導体またはその塩。

【請求項3】R<sup>1</sup>が水素原子；R<sup>2</sup>が置換されていてもよいアルキル、アルアルキル、アリールまたは複素環式

基；Xが酸素原子；YがCH；R<sup>3</sup>が水素原子、置換されていてもよいアルキル基、保護されていてもよいヒドロキシル基または

## 【化5】



（式中、R<sup>4</sup>が水素原子；R<sup>5</sup>が置換されていてもよいアルキル基を示す。）で表される基である請求項2記載の5-デオキシ-5-ウレイド-β-D-アロフラノシリウロン酸誘導体またはその塩。

【請求項4】R<sup>1</sup>が水素原子；R<sup>2</sup>がC<sub>3-15</sub>アルキル基またはハロゲン原子、ニトロもしくはアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である請求項3記載の5-デオキシ-5-ウレイド-β-D-アロフラノシリウロン酸誘導体またはその塩。

【請求項5】請求項1～4のいずれかの項に記載の5-デオキシ-5-ウレイド-β-D-アロフラノシリウロン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有する抗真菌剤。

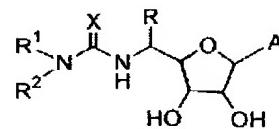
【請求項6】請求項1～4のいずれかの項に記載の5-デオキシ-5-ウレイド-β-D-アロフラノシリウロン酸誘導体またはその塩を有効成分として含有するキチン合成酵素阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、次の一般式

## 【化6】



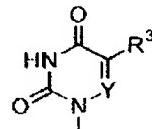
[1]

30

「式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいアルキル、アルアルキル、アリール、シクロアルキル、アシルもしくは複素環式基またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合する窒素原子と一緒にになって形成する置換されていてもよい環状アミノ基を；Rは、保護されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルバモイル基を；Xは、酸素原子または硫黄原子を；Aは、」

40

## 【化7】



（式中、Yは、CHまたは窒素原子を；R<sup>3</sup>は、水素原子、置換されていてもよいアルキルもしくはアリール基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基、ハロゲン原子ま

50

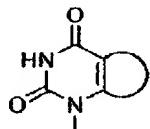
たは

【化8】



(式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいアルキルもしくはアリール基またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が結合する窒素原子と一緒にになって形成する置換されていてもよい環状アミノ基を示す。)で表される基を示す。)またはウラシルの5位および6位で形成される縮合環

【化9】



で表される基を示す。」で表される5-デオキシ-5-ウレイド-β-D-アロフラノシリルウロン酸誘導体またはその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】現在使用されている主な抗真菌剤としては、ポリエンマクロライド系薬剤、アゾール系薬剤およびフルシトシンなどが挙げられる。上記以外の抗真菌剤としては、真菌細胞壁の成分であるキチンの合成を阻害する物質などが研究されており、真菌性疾患の治療に有効かつ安全であると考えられている。キチン合成酵素阻害剤としては、ペプチドヌクレオシド系抗生物質であるポリオキシンやニッコマイシンなどが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、ポリエンマクロライド系薬剤、アゾール系薬剤およびフルシトシンなどの薬剤は副作用や効力などの点で十分ではない。また、近年、同じ薬剤の連続使用による薬剤耐性菌の出現が問題となってきた。さらに、ペプチドヌクレオシド系抗生物質は抗真菌スペクトルや安定性などの点で医薬品として使用するには十分でない。そのため、既存の薬剤と作用機作が異なり、アゾール耐性菌にも効果が期待でき、副作用が少ない抗真菌剤が強く望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】このような状況下において、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、一般式「1」で表される新規な5-デオキシ-5-ウレイド-β-D-アロフラノシリルウロン酸誘導体またはその塩が、キチン合成酵素阻害活性を示し、ヒト、動物および植物の真菌性疾患の予防および治療またはダニやノミなどの害虫の生育阻害に有効であることを見出し、本発明を完成了。以下、本発明を詳細に説明する。

【0005】

【発明の実施の形態】本明細書において、特に断らない

限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-ブロビル、iso-ブロビル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどの直鎖状もしくは分岐鎖状のC<sub>1-20</sub>アルキル基を；アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル、4-メチルベンジルおよびナフチルメチルなどのアルC<sub>1-6</sub>アルキル基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロブロビル、シクロブチル、シクロヘキシルおよびシクロヘキシルなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基を；アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、iso-ブロボキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分岐鎖状のC<sub>1-20</sub>アルコキシ基を；アリール基とは、たとえば、フェニル、トリル、ナフチル基を；アリールオキシ基とは、たとえば、フェノキシ、トリルオキシ、ナフチルオキシなどのアリール-O-基を；複素環式基とは、たとえば、アゼチジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラニル、モルホリニル、1,2,4-トリアジニル、ベンゾチエニル、ナフトチエニル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、クロメニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フテリジニル、アクリジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル、ベンゾオキサゾリル、トリアゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル、テトラゾロピリミジニル、チアゾロピリダジニル、チアジアゾロピリダジニル、トリアゾロピリダジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジニルおよびキメクリジニルなどの酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つの異項原子を含有する4-7員または縮合複素環式基を；アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチルもしくはプロピオニルなどのC<sub>2-12</sub>アルカノイル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ピロリジノカ

ルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基などのアシル基を；アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロビルアミノ、イソプロビルアミノ、n-ブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ベンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロビルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルn-プロビルアミノ、ブチルエチルアミノなどのモノーまたはジー直鎖もしくは分枝鎖状C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基を；また、低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-プロビル、イソプロビル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチルおよびベンチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1</sub>-6アルキル基などが挙げられる。

【0006】R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が結合する窒素原子と一緒にになって形成する環状アミノ基の環状アミンとしては、たとえば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、2-アゼチジノン、2-ピロリジノン、2-ピペリドン、2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジンおよび2,3-ジオキソピペラジンなどの環状アミンが挙げられる。

【0007】ウラシルの5位および6位で形成される縮合環としては、たとえば、ルマジン(2,4(1H,3H)-1-ブテリジンジオン)、アロキサジン(ベンゾ[g]アテリジン-2,4(1H,3H)-ジオン)および2,4(1H,3H)-キナゾリンジオンなどの縮合環が挙げられる。

【0008】R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>におけるアルキル基、アルアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、アシル基、複素環式基またはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合する窒素原子と一緒にになって形成する環状アミノ基、R<sup>3</sup>におけるアルキル基またはアリール基並びにR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>におけるアルキル基、アリール基またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が結合する窒素原子と一緒にになって形成する環状アミノ基は、たとえば、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アルキルアミノおよび複素環式基並びに保護されていてもよいヒドロキシル、アミノおよびカルボキシル基から選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。また、Rにおけるカルバモイル基の置換基としては、アルキル基が挙げられる。

【0009】本発明化合物およびその製造中間体がヒドロキシル基、アミノ基、環状アミノ基またはカルボキシル基を有する場合、これらの基は公知の保護基で保護されていてもよい。

【0010】ここにおいて、ヒドロキシル基の保護基としては、通常ヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキ

シカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルブロボキシカルボニル、イソブロボキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどの低級アルコキシおよび低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルカンーもしくはアレーンスルホニル基；トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0011】また、アミノ基および環状アミノ基の保護基としては、通常アミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブロモエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブロモベンジルオキシカルボニル、(モノ、ジ、トリ)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-

7

ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルカノーもしくはアレンスルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのシ低級アルキルアミノー低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアルー低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ビリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロベンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリールーもしくはジアル低級アルキル-ホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキソール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基並びにトリメチルシリルなどの低級アルキル置換シリル基などが挙げられる。

【0012】さらに、カルボキシル基の保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、接触還元、化学的還元もしくはその他の緩和な条件下で処理すれば脱離する性質を有するエステル形成基；生体内において容易に脱離する性質を有するエステル形成基；水もしくはアルコールで処理すれば容易に脱離する性質を有する有機シリル基など、種々公知のエステル形成基が挙げられる。具体的な基としては、メチル、エチル、n-ブロビル、iso-ブロビル、1,1-ジメチルブロビル、n-ブチルおよびtert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチルなどのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-ブロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル-低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲノ低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリルアルキル基；アセトキシメチル、ブロピオニルオキシメチルおよびビバロイルオキシメチルなどのアルキルカルボニルオキシアルキル基；タルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式基。

8

式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアルー低級アルコキシ低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-ブロペニル、3-メチル-3-ブチニルおよびアリルなどの低級アルケニル基並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソブロピルシリル、ジエチルイソブロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0013】一般式[1]の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、硫酸、硝酸およびリン酸などの鉛酸との塩；ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸および酒石酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トチエチルアミン、トリブチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピベリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、ビリジン、グアニジン、ヒドラジンおよびキニーネなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。一般式[1]の化合物の塩としては、好ましくは、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸および酒石酸などの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

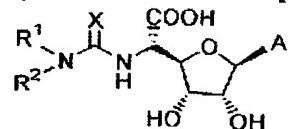
【0014】本発明化合物のうち、Rが保護されていてよいカルボキシル基である化合物が好ましく；さらに好ましくは、R<sup>1</sup>が水素原子；R<sup>2</sup>が置換されていてもよいアルキル、アルアルキル、アリールまたは複素環式基；Xが酸素原子；YがCH；R<sup>3</sup>が水素原子、置換されていてもよいアルキル基、保護されていてもよいヒドロキシル基または

## 【化10】



(式中、R<sup>4</sup>が水素原子；R<sup>5</sup>が置換されていてもよいアルキル基を示す。)で表される基である化合物が好まし

く；よりさらに好ましくは、R<sup>3</sup>が置換されていてもよい低級アルキル基、R<sup>5</sup>が置換されていてもよい低級アルキル基である化合物が好ましく；よりさらに好ましくは、R<sup>1</sup>が水素原子；R<sup>2</sup>がC<sub>3-15</sub>アルキル基またはハロゲン原子、ニトロもしくはアミノ基で置換されていてもよいフェニル基である化合物が好ましい。



\*【0015】本発明化合物中、代表的化合物としては、たとえば、以下の表1～26に記載の化合物が挙げられる。表中、Etはエチル基、t-Buは、tert-ブチル基を意味する。

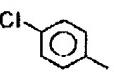
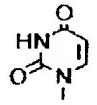
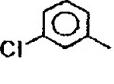
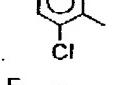
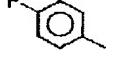
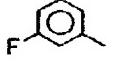
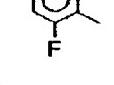
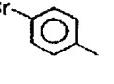
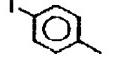
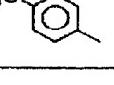
【0016】

【表1】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
1	H		O	
2	H		O	
3	H		O	
4	H		O	
5	H		O	
6	H		O	
7	H		O	
8	H		O	

【0017】

※40※【表2】

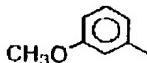
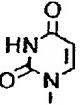
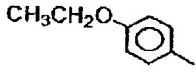
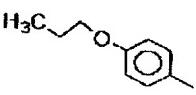
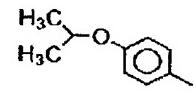
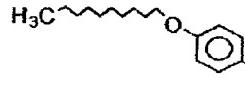
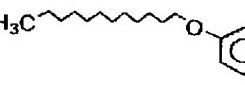
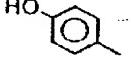
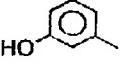
11	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	12
	9	H		O	
	10	H		O	
	11	H		O	
	12	H		O	
	13	H		O	
	14	H		O	
	15	H		O	
	16	H		O	
	17	H		O	

【0018】

\* \* 【表3】

13

14

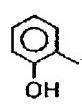
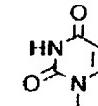
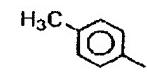
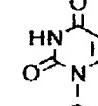
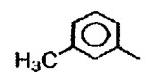
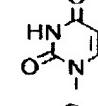
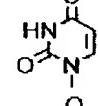
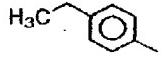
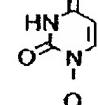
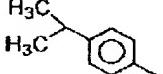
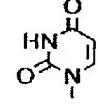
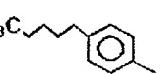
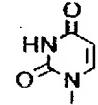
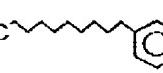
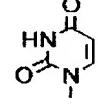
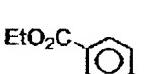
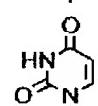
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
18	H		O	
19	H		O	
20	H		O	
21	H		O	
22	H		O	
23	H		O	
24	H		O	
25	H		O	
26	H		O	

【0019】

\* \* 【表4】

15

16

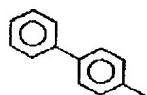
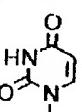
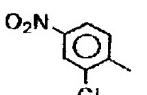
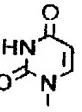
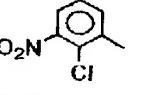
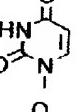
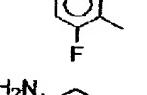
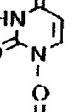
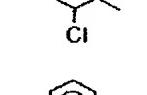
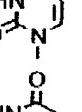
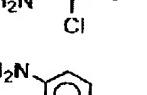
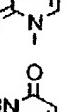
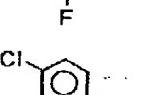
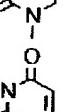
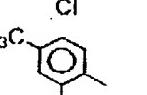
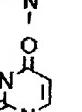
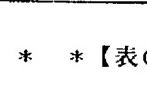
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
27	H		O	
28	H		O	
29	H		O	
30	H		O	
31	H		O	
32	H		O	
33	H		O	
34	H		O	
35	H		O	

【0020】

\* \* 【表5】

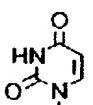
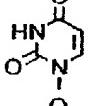
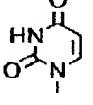
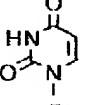
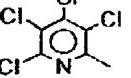
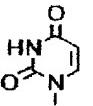
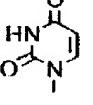
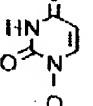
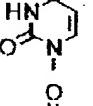
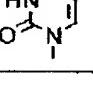
17

18

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
36	H		O	
37	H		O	
38	H		O	
39	H		O	
40	H		O	
41	H		O	
42	H		O	
43	H		O	
44	H		O	

【0021】

\* \* 【表6】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
45	H		O	
46	H		O	
47	H		O	
48	H		O	
49	H		O	
50	H		O	
51	H	CH <sub>3</sub>	O	
52	H	H <sub>3</sub> C~	O	
53	H	H <sub>3</sub> C~	O	

【0022】

\* \* 【表7】

21

22

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
54	H		O	
55	H		O	
56	H		O	
57	H		O	
58	H		O	
59	H		O	
60	H		O	
61	H		O	
62	H		O	

【0023】

\* \* 【表8】

(13)

23

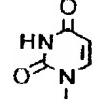
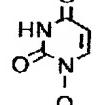
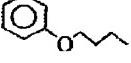
特開平11-29590

24

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
63	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
64	H	H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>2</sub> -	O	
65	H	H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -	O	
66	H	H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>2</sub> -	O	
67	H	H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>2</sub> -	O	
68	H	H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>2</sub> -	O	
69	H	H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>2</sub> -	O	
70	H	H <sub>3</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CH <sub>2</sub> -	O	
71	H		O	

【0024】

\* \* 【表9】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
72	H	HO <chem>C=CC=C\O</chem>	O	
73	H	HO <chem>C=CCCCC\O</chem>	O	
74	H		O	
75	H		O	
76	H		O	
77	H	 COOtBu	O	
78	H		O	
79	H		O	
80	H		O	

【0025】

\* \* 【表10】

(15)

27

特開平11-29590

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
81	H		O	
82	H		O	
83	H		O	
84	H		O	
85	H		O	
86	H		O	
87	H		O	
88	H		O	
89	H		O	

【0026】

\* \* 【表11】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
90	H		O	
91	H		O	
92	H		O	
93	H		O	
94	H		O	
95	H		O	
96	H		O	
97	H		O	
98	H		O	

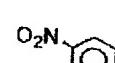
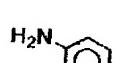
【0027】

\* \* 【表12】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
99	H		O	
100	H		O	
101	H		O	
102	H		O	
103	H		O	
104			O	
105			O	
106			O	
107			O	

【0028】

\* \* 【表13】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
108	H <sub>3</sub> CC— O	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
109	H <sub>3</sub> C—	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
110	H <sub>3</sub> C~	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
111	H <sub>3</sub> C~	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
112	H <sub>3</sub> C~~~~~	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
113		H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
114	H		S	
115	H		S	
116	H		S	

【0029】

\* \* 【表14】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
35				
117	H		S	
118	H		S	
119	H		S	
120	H	H <sub>3</sub> C-	S	
121	H	H <sub>3</sub> C~	S	
122	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	S	
123	H		S	
124	H		S	
125	H		O	
36				

【0030】

\* \* 【表15】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
126	H	O <sub>2</sub> N C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	
127	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	O	
128	H	Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	
129	H	O <sub>2</sub> N C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	O	
130	H	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	O	
131	H	O <sub>2</sub> N C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	O	
132	H	H <sub>3</sub> C ~~~~~	O	
133	H	H <sub>3</sub> C ~~~~~	O	
134	H	H <sub>3</sub> C ~~~~~	O	

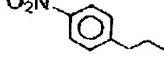
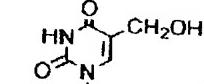
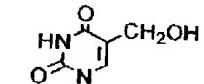
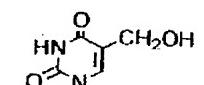
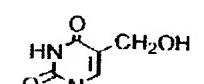
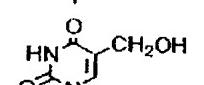
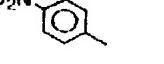
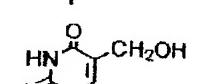
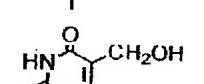
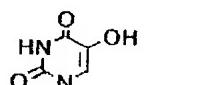
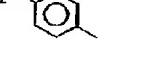
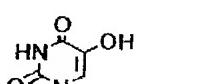
【0031】

\* \* 【表16】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
135			O	
136	H		S	
137	H		S	
138	H		O	
139	H		O	
140	H		O	
141	H		O	
142	H		O	
143	H		O	

【0032】

\* \* 【表17】

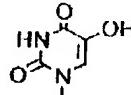
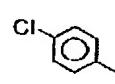
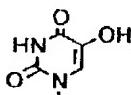
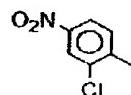
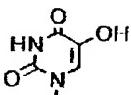
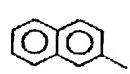
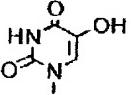
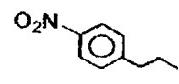
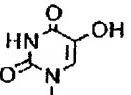
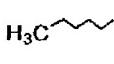
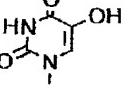
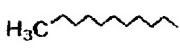
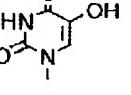
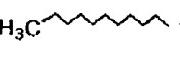
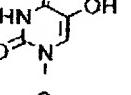
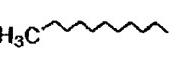
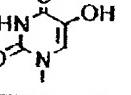
No.	41		42	
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
144	H	O <sub>2</sub> N- 	O	
145	H	H <sub>3</sub> C~~~	O	
146	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
147	H <sub>3</sub> C-	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
148		H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
149	H	O <sub>2</sub> N- 	S	
150	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	S	
151	H		O	
152	H	O <sub>2</sub> N- 	O	

【0033】

\* \* 【表18】

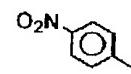
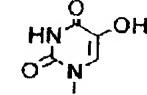
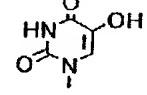
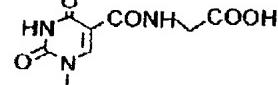
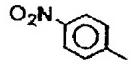
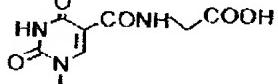
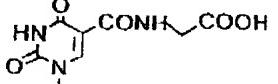
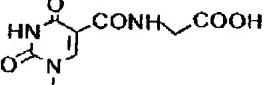
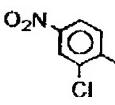
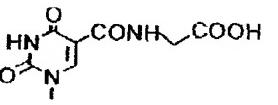
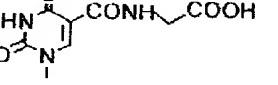
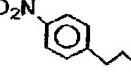
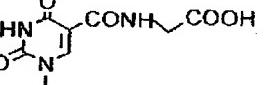
43

44

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
153	H		O	
154	H		O	
155	H		O	
156	H		O	
157	H		O	
158	H		O	
159	H		O	
160			O	
161			O	

【0034】

\* \* 【表19】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	(24)	46
				A	
162	H		S		
163	H		S		
164	H		O		
165	H		O		
166	H		O		
167	H		O		
168	H		O		
169	H		O		
170	H		O		

【0035】

\* \* 【表20】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
171	H	H <sub>3</sub> C~~~	O	
172	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
173	H <sub>3</sub> C—	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
174		H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
175	H		S	
176	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	S	
177	H		O	
178	H		O	
179	H		O	

【0036】

\* \* 【表21】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
180	H		O	
181	H		O	
182	H		O	
183	H		O	
184	H		O	
185	H		O	
186	H		O	
187	H		O	
188	H		O	

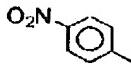
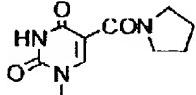
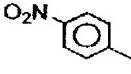
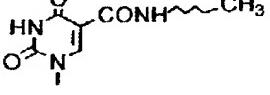
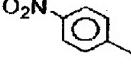
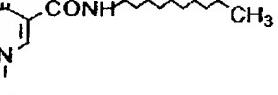
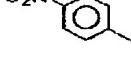
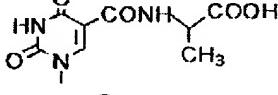
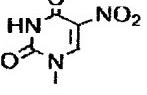
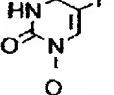
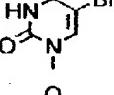
【0037】

\* \* 【表22】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
189	H		O	
190	H		O	
191	H		O	
192	H		O	
193	H		O	
194	H		O	
195	H		O	
196	H		O	
197	H		O	

【0038】

\* \* 【表23】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
198	H	O <sub>2</sub> N- 	O	
199	H	O <sub>2</sub> N- 	O	
200	H	O <sub>2</sub> N- 	O	
201	H	O <sub>2</sub> N- 	O	
202	H		O	
203	H		O	
204	H		O	
205	H		O	
206	H		O	

【0039】

\* \* 【表24】

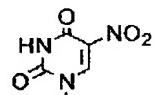
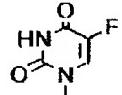
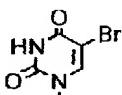
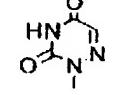
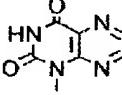
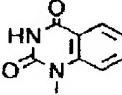
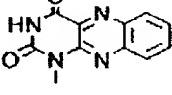
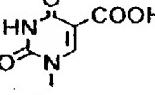
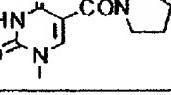
55

56

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
207	H		O	
208	H		O	
209	H		O	
210	H		O	
211	H		O	
212	H		O	
213	H		O	
214	H		O	
215	H		O	

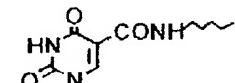
【0040】

\* \* 【表25】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
216	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
217	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
218	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
219	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
220	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
221	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
222	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
223	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
224	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	

【0041】

\* \* 【表26】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	A
225	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
226	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
227	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	
228	H	H <sub>3</sub> C~~~~~	O	

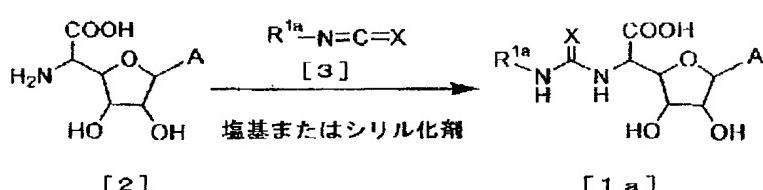
【0042】また、一般式〔1〕の化合物またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形狀の結晶を包含するものである。

【0043】次に、本発明化合物の製造法について説明\*

\*する。本発明化合物は、自体公知の方法を組合せることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造法によつて製造することができる。

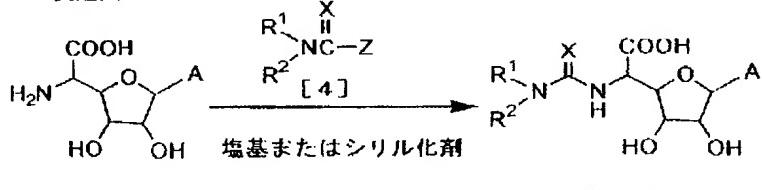
(0044)

【化1.1】



[0045]

製造法2



【0046】「式中、R<sup>1a</sup>は、水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルアルキル、アリール、シクロアルキル、アシルもしくは複素環式基を；Zは、ハロゲン原子を；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、XおよびAは、上記したと同様な意味を有する。」

【0047】[製造法1] 一般式[1a]の化合物は、塩基および／またはシリル化剤の存在下、一般式[2]の化合物に一般式[3]の化合物を反応させることによって製造することができる。この反応に使用される溶媒としては反応に悪影響を及ぼさないものであればよい。塩基の存在下に反応させる場合は、たとえば、ジエチル

40★エーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；メタノール、エタノールおよびブロバノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアルデヒドおよびN,N-ジメチルホルムアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；並びに水などが挙げられ、シリル化剤の存在下に反応させる場合には、たとえば、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；塩化メチレン、クロロホルムおよび1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素

61

類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；酢酸エチルなどのエステル類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられる。また、これらの溶媒を一種または二種以上混合して使用してもよい。この反応に使用される塩基としては、たとえば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、tert-ブトキシカリウム、トリエチルアミンおよび1,8-ジアザビシクロ-[5,4,0]ウンデクーチーエン(DBU)などの無機または有機塩基が挙げられる。また、シリル化剤としては、たとえば、ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミドおよびビス(トリメチルシリル)尿素などのシリル化合物または塩基の存在下で使用されるクロロトリメチルシラン、ヨウドトリメチルシラン、tert-ブチルジメチルクロロシランおよびトリフルオロ酢酸トリメチルシリルなどのシリル化合物などが挙げられる。この反応において、一般式[3]の化合物の使用量は、一般式[2]の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~3倍モルである。また、塩基の使用量は、一般式[2]の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~2倍モルであり、シリル化剤の使用量は、一般式[2]の化合物に対して5~50倍モル、好ましくは、5~10倍モルである。これらの反応は、通常、-20~150°C、好ましくは、5~35°Cで30分間~24時間実施すればよい。

【0048】[製造法2]一般式[1b]の化合物は、塩基および/またはシリル化剤の存在下、一般式[2]の化合物に一般式[4]の化合物を反応させることにより、製造することができる。この反応に使用される溶媒、塩基およびシリル化剤は、前述の[製造法1]で説明したと同様の溶媒、塩基およびシリル化剤が挙げられ、それらの使用量も前述の[製造法1]と同様である。この反応において、一般式[4]の化合物の使用量は、一般式[2]の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは、1~3倍モルである。この反応は、通常、-50~100°C、好ましくは、0~30°Cで1分間~30時間実施すればよい。

【0049】上記に説明した各製造法において、一般式[2]、[3]および[4]の化合物は、それらの塩を使用することができ、それらの塩としては、一般式[1]の化合物の塩として説明したと同様のものが挙げられる。また、一般式[1a]および[1b]の化合物を塩とすることもでき、一般式[1]の化合物の塩として説明したと同様の塩が挙げられる。このようにして得られた一般式[1]の化合物またはそれらの塩は、たとえば、酸化、還元、転位、置換、ハログン化、脱水もしくは加水分解などの自体公知の反応に付すことによつ

62

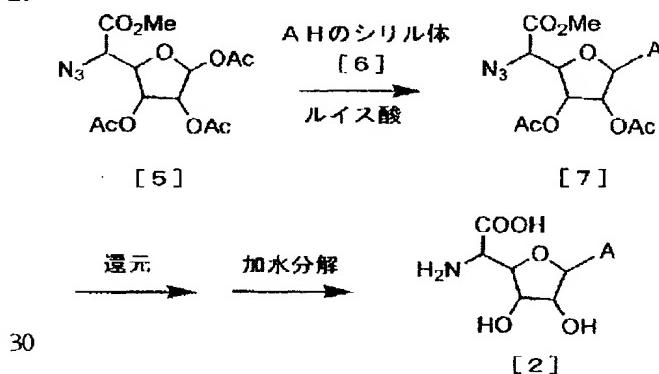
て、または、それらの反応を適宜組合わせることによって他の一般式[1]の化合物またはその塩に誘導することができる。Rがカルボキシル基である一般式[1]の化合物またはその塩を、N-ヒドロキシスクシミドなどでカルボン酸の活性誘導体とした後、N,N'-ジシリクロヘキシルカルボジイミドなどの総合剤の存在下、アルキルアミンなどの置換されていてもよいアミンを反応させることにより、Rが置換されていてもよいカルバモイル基である一般式[1]の化合物またはその塩を製造することができる。

【0050】つぎに、本発明化合物を製造するための原料である一般式[2]の化合物の製造法について説明する。一般式[2]の化合物は、たとえば、ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ(J.A. Chem.Soc.)第93巻、第15号、第3812~3813頁(1971年)に記載の方法に準じて、または、つぎに示す製造法によって製造することができる。

## 【0051】

## 【化13】

## 製造法A

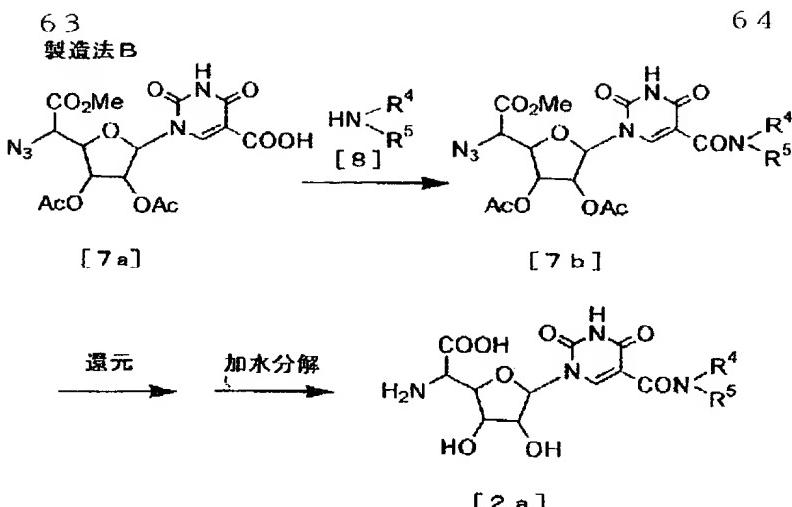


「式中、Aは、上記したと同様の意味を有する。また、Acは、アセチル基、Meは、メチル基を示す。」

【0052】(製造法A)一般式[2]の化合物は、一般式[5]の化合物をルイス酸の存在下、一般式[6]の化合物と反応させることによって一般式[7]の化合物を得、ついで、一般式[7]の化合物のアジド基をアミノ基に還元した後、加水分解反応(保護基の脱離反応)に付すことによって得ることができる。この方法は、たとえば、ザ・ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー(J.Org.Chem.)第55巻、第3853~3857頁(1990年)に記載の方法に準じて行うことができる。また、一般式[2]の化合物においてAが5カルバモイルウラシルである一般式[2a]の化合物は、たとえば、次に示す製造法によって製造することができる。

## 【0053】

## 【化14】



「式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、AcおよびMeは、上記したと同様の意味を有する。」

【0054】(製造法B)一般式[2a]の化合物は、製造法Aで得られた一般式[7a]の化合物またはそのカルボン酸における反応性誘導体を一般式[8]の化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体と反応させることによって一般式[7b]の化合物を製造でき、ついで、製造法Aで説明したと同様の方法で、一般式[7b]の化合物のアジド基をアミノ基に還元した後、加水分解反応(保護基の脱離反応)に付すことによって得ることができる。

【0055】以上、上述した製造法における一般式[1a]、[1b]、[2]、[2a]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[7a]、[7b]および[8]の化合物またはそれらの塩において、異性体(たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらの異性体を使用でき、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を使用することができる。また、一般式[1a]、[1b]、[2]、[2a]、[3]、[4]、[6]、[7]、[7a]、[7b]および[8]の化合物またはそれらの塩において、アミノ基、環状アミノ基、カルボキシル基またはヒドロキシル基を有する化合物は、あらかじめ、これらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。このようにして得られた一般式[1]の化合物またはその塩は、抽出、晶出および/またはカラムクロマトグラフィーなどの常法に従って単離精製することができる。

【0056】本発明化合物を医薬として使用する場合、通常製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法に従って、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、液体製剤、粉体製剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量お\*

\*および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常成人に対しては、経口または非経口(たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など)的投与により、1日、1mg~10gを1回から数回に分割して投与すればよい。

20 【0057】つぎに、本発明の代表的化合物についての薬理作用(キチン合成酵素に対する阻害活性)を説明する。

【試験方法】プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユニティッド・ステイト・オブ・アメリカ(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.)第85巻、第4735~4739頁(1988年)に記載の方法に準じて行った。キチン合成酵素に対する阻害活性測定のために使用したキチン合成酵素のプロデューサーは、カンジダ・アルビカンス(Candida Albicans)TIMM

30 1623である。細胞を、30°Cで30分間、1%ジギトニンで、さらに30°Cで30分間、0.2%ジギトニンで透過性を亢進した後、滅菌水で懸濁した。30μlの滅菌水懸濁液を30mMイミダゾール塩酸緩衝液(pH6.5)、4mM塩化マグネシウム、4mM塩化カルシウム、30mM N-アセチルグルコサミン、1mM UDP-N-アセチルグルコサミンおよび0.7mM 14C-UDP-N-アセチルグルコサミンを含む活性測定用緩衝液69μlおよび試料(被験薬)溶液1μlと共に、37°Cで1時間インキュベートした。混合物に10%トリクロロ酢酸(TCA)を添加し、反応を終了させ、細胞をフィルター上に集め、10%トリクロロ酢酸およびエタノールで順次洗浄した。ついで、細胞の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、形成されたキチンの量を細胞内に取り込まれた放射性物質の量より決定した。

40 50%阻害濃度(1C<sub>50</sub>)は、試料無添加時の細胞の放射能を100%とし、その50%の放射能を示す被験薬濃度とした。その結果を表27に示す。

【0058】

【表27】

実施例No.

1C<sub>50</sub>(μg/ml)

1	7
2(1)	9
2(4)	20
2(8)	20
2(17)	7
2(21)	10
2(27)	20
2(28)	30
2(29)	20
2(30)	5
2(31)	7
2(34)	10
2(36)	20
2(37)	5
4(2)	8

## 【0059】

【実施例】つぎに、本発明を参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、溶離液における混合比は、すべて容量比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、シリカゲル60、No.7734（メルク社製）、逆相カラムクロマトグラフィーにおける担体は、LC-SORB SP-B-ODS（ケムコ社製）を使用した。また、Bocは、tert-ブトキシカルボニル基を意味する。

## 【0060】参考例1

2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸・水和物6.5gを1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン120mlに懸濁させ、クロロトリメチルシラン10.7mlを加え、6時間加熱還流する。冷却後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をジクロロエタン50mlに溶解させ、この溶液にメチル=1,2,3-トリ-O-アセチル-5-アジド-5-デオキシ-D-アロフラノシルウロネート6.0gおよびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート8.1mlを加え、1時間加熱還流した後、室温まで冷却する。得られた反応混合物に氷水50mlを加え、30分間攪拌した後、不溶物を汎去する。有機層を分取し、水層を塩化メチレンで抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール=100:1〕で精製すれば、無色泡状物のメチル=2,3-ジ-O-アセチル-5-アジド-1-5-カルボキシ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]-1,5-ジデオキシ-β-D-アロフラノシルウロネート5.8gを得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:2114, 1752, 1665, 1479, 1240, 1098, 1065, 8

04

## 【0061】参考例2

参考例1と同様にして、つぎの化合物を得る。

- 2(1) メチル=2,3-ジ-O-アセチル-5-アジド-1,5-ジデオキシ-1-[5-メチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]-β-D-アロフラノシルウロネート  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:2119, 1751, 1458, 1096
- 2(2) メチル=2,3-ジ-O-アセチル-5-アジド-1,5-ジデオキシ-1-[5-ヒドロキシメチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]-β-D-アロフラノシルウロネート  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:2118, 1748, 1692, 1468, 1060
- 2(3) メチル=2,3-ジ-O-アセチル-5-アジド-1,5-ジデオキシ-1-[5-ニトロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]-β-D-アロフラノシルウロネート  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:2119, 1700, 1540, 1235
- 2(4) メチル=2,3-ジ-O-アセチル-5-アジド-1,5-ジデオキシ-1-[5-ヒドロキシ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]-β-D-アロフラノシルウロネート  
IR (KBr) cm<sup>-1</sup>:2124, 1747, 1690, 1540, 1221, 1068, 762
- 【0062】参考例3
- (1) グリシンエチルエステル・塩酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mlおよび塩化メチレン10mlに加え、有機層を分取し、水層を塩化メチレンで抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、グリシンエチルエステルの塩化メチレン溶液を得る。
- (2) メチル=2,3-ジ-O-アセチル-5-アジド-1-[5-カルボキシ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]-1,5-ジデオキシ-β-D-アロフラノシルウロネート0.80gおよびN-ヒドロキシスクシンイミド0.22gをテトラヒドロフラン20mlに溶解させ、氷冷下、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド10.4gを加え、室温で一夜攪拌する。ついで、不溶物を汎去し、汎液に(1)で得られたグリシンエチルエステルの塩化メチレン溶液を加え、室温で3時間攪拌する。得られた反応混合物に水20mlを加え、6N塩酸でpH2に調整する。有機層を分取し、水層を塩化メチレンで抽出する。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
- 20
- 40

イー〔溶離液；クロロホルム：メタノール=200:1〕で精製すれば、無色油状物のメチル=2,3-ジ-O-アセチル-5-アジド-1,5-ジデオキシ-1-[5-N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロネート0.73gを得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2114, 1735, 1697, 1534, 1458, 1236, 1060, 647

#### 【0063】参考例4

参考例3と同様にして、つぎの化合物を得る。

メチル=2,3-ジ-O-アセチル-5-アジド-1,5-ジデオキシ-1-[5-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロネート

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2112, 1747, 1438, 1277, 1217, 1108, 1037, 735

#### 【0064】参考例5

メチル=2,3-ジ-O-アセチル-5-アジド-1,5-ジデオキシ-1-[5-N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロネート0.82g、5%パラジウム-炭素0.41gおよびメタノール20mlの混合液を常温、常圧で5時間水素添加する。ついで、パラジウム-炭素を沪去し、沪液に氷冷下、水20mlおよび水酸化リチウム・1水和物10.26gを加える。室温で一夜搅拌した後、6N塩酸でpH4に調整し、析出物を沪取り、乾燥すれば、無色結晶の5-アミノ-1-[5-N-カルボキシメチルカルバモイル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]-1,5-ジデオキシ- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸0.27gを得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3336, 1730, 1692, 1616, 1528, 1472, 1409, 1316, 1245, 1049, 798

融点: 219.8~228.3°C (分解)

#### 【0065】参考例6

参考例5と同様にして、つぎの化合物を得る。

6(1) 5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[5-メチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3330, 1715, 1684, 1615, 1420, 1323, 1274, 1123, 1042, 775, 584

融点: 215.3~231.2°C (分解)

6(2) 5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[5-ヒドロキシメチル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3214, 2887, 1690, 1476, 1123, 770

融点: 247~261°C (分解)

6(3) 5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[5-ニトロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-

イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸

6(4) 5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[5-ヒドロキシ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸

6(5) 5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[3,5(2H,4H)-ジオキソ-1,2,4-トリアジン-2-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3108, 1694, 1654, 1614, 1496, 1330, 1257, 1093, 972, 708

10 融点: 224.0~225.2°C (分解)

6(6) 5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-アブテリジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3447, 1718, 1654, 1559, 1490, 1376, 1233, 1110, 1043, 670

融点: 210.3~216.5°C (分解)

6(7) 5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[5-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸

20 融点: 186.7~197.3°C (分解)

【0066】実施例1

5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸0.50gをテトラヒドロフラン10mlおよび水8.3mlの混合液に懸濁させ、氷冷下、1N-水酸化ナトリウム1.7mlを加え、溶解させ、4-ニトロフェニルイソシアネート0.43gを加え、室温で2時間搅拌する。得られた反応混合物を1N-水酸化ナトリウムでpH9に調整し、4-ニトロフェニルイソシアネート0.14gを加え、同温度で1時間搅拌する。ついで、反応混合物に酢酸エチル20mlおよび水20mlを加え、6N塩酸でpH3に調整する。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール=10:1〕で精製すれば、黄色結晶の

30 1,5-ジデオキシ-5-[3-(4-ニトロフェニル)ウレイド]-1-[2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロ酸0.70gを得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3374, 1700, 1610, 1560, 1508, 1332, 1114

融点: 137.4~142.1°C (分解)

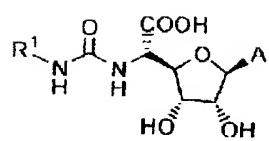
【0067】実施例2

実施例1と同様にして、表28~33に示す化合物を得る。

【表28】

(36)

69



特開平11-29590

70

実施例No.	R <sup>1</sup>	A
2(1)		
2(2)		
2(3)		
2(4)		
2(5)		
2(6)		
2(7)		

【0068】

\* \* 【表29】

71

72

実施例No.	R <sup>1</sup>	A
2(8)		
2(9)		
2(10)		
2(11)		
2(12)		
2(13)		
2(14)		

【0069】

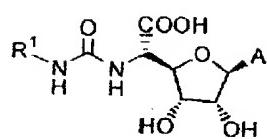
\* \* 【表30】

(38)

73

特開平11-29590

74

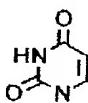


実施例No.

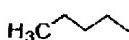
 $R^1$ 

A

2(15)



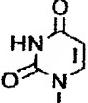
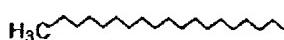
2(16)



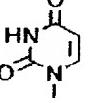
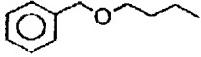
2(17)



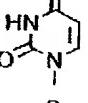
2(18)



2(19)



2(20)



2(21)

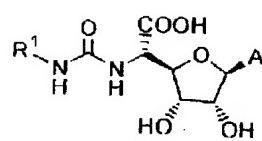


【0070】

\* \* 【表31】

(39)

75



特開平11-29590

76

実施例No.	R <sup>1</sup>	A
2 (22)		
2 (23)		
2 (24)		
2 (25)		
2 (26)		
2 (27)		

【0071】

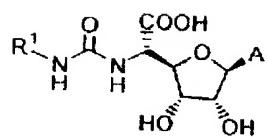
\*30\*【表32】

(40)

77

特開平11-29590

78

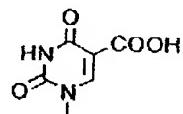
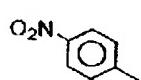


実施例No.

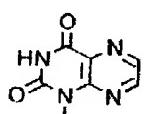
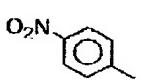
R<sup>1</sup>

A

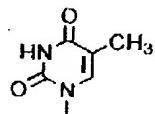
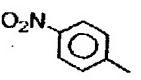
2 (28)



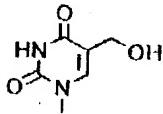
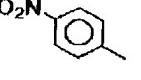
2 (29)



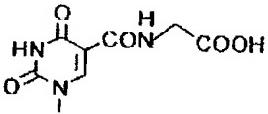
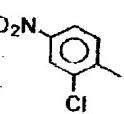
2 (30)



2 (31)

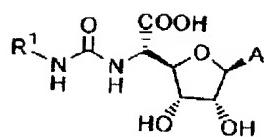


2 (32)



【0072】

\* \* 【表33】

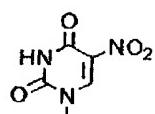
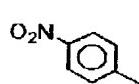


## 実施例No.

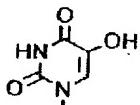
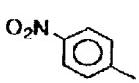
R¹

A

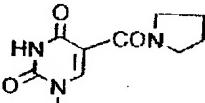
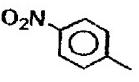
2(33)



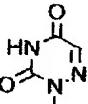
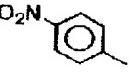
2(34)



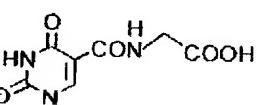
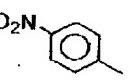
2(35)



2(36)



2(37)



【0073】以下に、表28~33に示す化合物の物性を示す。

2(1)

IR(KBr)cm⁻¹:3366, 1684, 1570, 1551, 1398, 1262, 1122, 1055

融点:193.5~210.7°C(分解)

2(2)

IR(KBr)cm⁻¹:3370, 1648, 1598, 1546, 1528, 1351, 1054

融点:184.3~196.4°C

2(3)

IR(KBr)cm⁻¹:3335, 1709, 1610, 1586, 1505, 1410, 1345, 1274, 1126

融点:192.3~200.5°C(分解)

2(4)

IR(KBr)cm⁻¹:3368, 1684, 1596, 1543, 1492, 1399, 826

融点:168.1~180.2°C(分解)

2(5)

IR(KBr)cm⁻¹:3347, 1686, 1587, 1542, 1438, 1400, 12\*50

\*63, 1123, 1053, 815, 754

融点:203.5~209.9°C(分解)

2(6)

IR(KBr)cm⁻¹:3372, 1685, 1544, 1509, 1406, 1270, 1120, 1059, 815

融点:190.1~196.5°C

2(7)

IR(KBr)cm⁻¹:3511, 3330, 1719, 1699, 1630, 1560, 1508, 1277, 1256, 1224, 1048

40 融点:207.8~214.7°C(分解)

2(8)

IR(KBr)cm⁻¹:3338, 1700, 1686, 1676, 1602, 1542, 1508, 1343, 1252, 1227, 1124, 1060, 827, 744

融点:207.3~211.3°C(分解)

2(9)

IR(KBr)cm⁻¹:3348, 1701, 1686, 1675, 1585, 1528, 1467, 1388, 1274, 1101, 1052, 814, 764

融点:202.3~208.5°C(分解)

2(10)

IR(KBr)cm⁻¹:3514, 3352, 1720, 1700, 1640, 1547, 14

81

- 78, 1389, 1276, 1125, 744  
融点:199.8~208.9°C(分解)  
【O O 7 4】2(11)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3448, 1701, 1690, 1560, 1508, 1341, 1240, 1075, 809, 744  
2(12)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3339, 1685, 1583, 1534, 1459, 1399, 1355, 1269, 1121, 1053, 814  
融点:195.3~213.7°C  
2(13)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3518, 3380, 3281, 1732, 1718, 1698, 1661, 1581, 1544, 1274, 1125, 1048, 1023, 808, 791, 769  
融点:210.0~213.7°C(分解)  
2(14)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3369, 2924, 2853, 1700, 1606, 1508, 1466, 1400, 1256, 1112, 1056, 767  
融点:193.8~209.8°C(分解)  
2(15)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3384, 1700, 1570, 1276, 1110, 1057  
融点:93.4~120.9°C(分解)  
2(16)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3396, 2961, 1708, 1585, 1390, 1274, 1109, 1054  
融点:183.4~203.6°C(分解)  
2(17)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3357, 2924, 2851, 1720, 1698, 1628, 1561, 1274, 1051  
融点:194.7~196.1°C(分解)  
2(18)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3338, 2921, 2844, 1720, 1698, 1628, 1567, 1466, 1276, 1051  
融点:175.1~181.9°C(分解)  
2(19)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3358 1718, 1697, 1653, 1276, 1112, 1051, 807  
融点:180.2~182.8°C(分解)  
2(20)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3284, 1720, 1698, 1636, 1558, 1276, 1249, 1126, 1050, 770  
融点:223.9~230.4°C(分解)  
【O O 7 5】2(21)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3350, 1690, 1603, 1558, 1508, 1394, 1269, 1119, 1057, 812  
融点:185.9~202.7°C(分解)  
2(22)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3348, 1678, 1591, 1501, 1389, 1193, 1054, 821  
融点:192.3~206.2°C(分解)  
2(23)

82

- IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3374, 1721, 1691, 1679, 1598, 1390, 1276, 1117  
融点:201.3~205.8°C(分解)  
2(24)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3385, 2936, 1686, 1560, 1420, 1272, 920, 775  
2(25)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3367, 1700, 1560, 1458, 1396, 1270, 1110, 1055  
10 融点:180.6~196.1°C(分解)  
2(26)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3384, 1694, 1400, 1271, 1111  
融点:184.4~192.3°C  
2(27)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3384, 1698, 1601, 1516, 1397, 1347, 1271, 1110, 1057  
融点:184.5~196.7°C(分解)  
2(28)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3364, 1723, 1558, 1505, 1332, 1112, 852  
20 融点:175.8~180.1°C(分解)  
2(29)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3357, 1717, 1654, 1557, 1498, 1331, 1232, 1113, 752  
融点:226.4~230.0°C(分解)  
2(30)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3358, 1692, 1552, 1400, 1113, 854  
融点:210.3~216.0°C(分解)  
【O O 7 6】2(31)  
30 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3356, 1700, 1597, 1508, 1331, 1113, 853  
融点:211.3~213.4°C(分解)  
2(32)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3336, 1542, 1508, 1341, 1222, 1123, 1060, 894, 744  
2(33)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3371, 1715, 1615, 1557, 1505, 1332, 1273, 1112, 853, 751  
融点:174.0~183.4°C(分解)  
40 2(34)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3366, 1699, 1558, 1507, 1332, 1208, 1113, 852, 751  
融点:199.4~205.3°C(分解)  
2(35)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3358, 1686, 1559, 1331, 1112, 853, 751  
融点:195.0~197.4°C(分解)  
2(36)  
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3370, 1697, 1557, 1507, 1332, 1113, 853, 751  
50 融点:181.9~185.4°C(分解)

2(37)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3359, 1694, 1551, 1331, 1227, 1112, 854, 752

融点: 192.5~195.8°C (分解)

## 【0077】実施例3

1,5-ジデオキシ-5-[3-(4-ニトロフェニル)ウレイド]-1-[2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリルウロン酸140mg、5%パラジウム-炭素70mg、エタノール10mlおよび水5mlの混合液を常温、常圧で3時間水素添加する。ついで、パラジウム-炭素を沪去し、沪液を減圧下\*

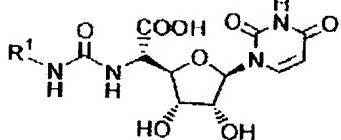
\*に濃縮する。得られた残留物を逆相カラムクロマトグラフィー[溶離液: 水]で精製すれば、無色結晶の5-[3-(4-アミノフェニル)ウレイド]-1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリルウロン酸90mgを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3352, 1693, 1554, 1514, 1400, 1274, 1106, 1066

## 【0078】実施例4

実施例3と同様にして、表34に示す化合物を得る。

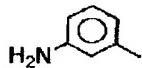
## 【表34】



## 実施例No.

 $R^1$ 

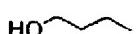
4(1)



4(2)



4(3)



## 【0079】以下に、表34に示す化合物の物性を示す。

4(1)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3334, 1683, 1616, 1558, 1394, 1269, 1122, 1060

融点: 191.9~202.4°C

4(2)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3366, 1685, 1654, 1541, 1458, 1388, 1268, 1107, 1052

融点: 174.1~193.2°C (分解)

4(3)

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1700, 1560, 1473, 1396, 1275, 1112, 1055, 816

## 【0080】実施例5

5-[3-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ビペリジン-2-イル)エチル]ウレイド]-1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリルウロン酸0.25gをギ酸8mlに溶解させ、50°Cで1時間搅拌する。ついで、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にエタノール8mlを加え、固体物を沪取すれば、無色結晶の1,5-ジデオキシ-5-[3-[2-(ビペリジン-2-イル)エチル]ウレイド]-1-[2,4(1H,3H)-

【0081】実施例6

5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリルウロン酸・ギ酸塩0.20gを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3366, 1686, 1594, 1383, 1267, 1092, 775

融点: 120.3~126.4°C

## 【0081】実施例6

5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリルウロン酸150mgを塩化メチレン4.5mlに懸濁させ、氷冷下、クロロトリメチルシラン0.40mlおよびトリエチルアミン0.44mlを加え、室温で1時間搅拌する。ついで、2,6-ジフルオロベンゾイルイソシアネート143mgを加え、同温度で24時間搅拌する。得られた反応混合物に水5mlを加え、6N塩酸でpH2に調整する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶離液: クロロホルム: メタノール = 10:1]で精製すれば、無色結晶の1,5-ジデオキシ-5-[3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレイド]-1-[2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリルウロン酸50mgを得る。

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3422, 1701, 1625, 1468, 1400, 1263, 1119, 1011, 799

融点：200.8～209.2°C (分解)

【0082】実施例7

実施例6と同様にして、1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]-5-(3-ウンデカノイルウレイド)- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸を得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3430, 2926, 2855, 1690, 1617, 1268, 1114, 1065

融点：198.3～203.3°C (分解)

【0083】実施例8

(1) 1-オクチル-2,3-ジオキソピペラジン190mgを塩化メチレン2mlに懸濁させ、氷冷下、クロロトリメチルシラン0.13mlおよびトリエチルアミン0.13mlを加え、室温で1時間攪拌する。得られた反応混合物に-40°Cでトリクロロメチルクロロフォルムート0.06mlを滴下し、0°Cで1時間攪拌後、室温で3時間攪拌する。ついで、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に塩化メチレン2mlを加え、4-オクチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-カルボニルクロライドの塩化メチレン溶液を得る。

(2) 5-アミノ-1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸200mgを塩化メチレン2mlに懸濁させ、氷冷下、クロロトリメチルシラン0.53mlおよびトリエチルアミン0.58mlを加え、室温で2時間攪拌する。ついで、氷冷下、(1)で得られた4-オクチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-カルボニルクロライドの塩化メチレン溶液を加え、室温で16時間攪拌する。得られた反応混合物に酢酸エチル20mlおよび水10mlを加え、6N塩酸でpH2に調整する。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール：水=65:25:4〕で精製すれば、無色結晶の1,5-ジデオキシ-5-(4-オクチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸140mgを得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3420, 2928, 2856, 1709, 1685, 1616, 1396, 1265, 1192, 1115, 1058

融点：167.7～169.8°C (分解)

【0084】実施例9

実施例8と同様にして、1,5-ジデオキシ-5-(4-エチル-2,3-ジオキソピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸を得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3447, 1718, 1684, 1508, 1458, 1388, 1127

【0085】実施例10

実施例1と同様にして、4-ニトロフェニルイソシアネートの代わりに4-ニトロフェニルイソチオシアネートを使用し、1,5-ジデオキシ-5-[3-(4-ニトロフェニル)チオウレイド]-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸を得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3328, 1691, 1598, 1501, 1332, 1264, 1112, 1055

融点：172.8～183.6°C (分解)

10 【0086】実施例11

実施例1と同様にして、次の化合物を得る。

・1,5-ジデオキシ-5-[3-(1-エトキカルボニル-2-フェニルエチル)ウレイド]-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3379, 1700, 1560, 1397, 1271, 1210, 1115, 1060

融点：181.2～193.8°C (分解)

・5-[3-(2-クロロ-5-メチルフェニル)ウレイド]-1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3512, 3365, 3296, 1718, 1698, 1646, 1560, 1474, 1274, 1125, 1044, 810

融点：225.5～226.1°C (分解)

・5-[3-(4-ブトキシフェニル)ウレイド]-1,5-ジデオキシ-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸

30 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3516, 3354, 3303, 2959, 1720, 1699, 1636, 1560, 1509, 1475, 1274, 1249, 1126, 1048

融点：202.8～208.0°C (分解)

【0087】実施例12

1,5-ジデオキシ-5-[3-(4-ニトロフェニル)ウレイド]-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸0.20gを、N,N-ジメチルホルムアミド6mlに溶解させ、ドデシルアミン0.15ml、ジシクロカルボキシヘキシリミド0.075gを加え、室温で2日間攪拌する。反応液に、水を加え、不溶物を沪去した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール-50:1〕で精製すれば、N-ドデシル-1,5-ジデオキシ-5-[3-(4-ニトロフェニル)ウレイド]-1-[2,4(1H,3H)-ビリミジンジオン-1-イル]- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸アミド0.050gを得る。

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3342, 2926, 2853, 1708, 1664, 1644, 1552, 1504, 1323, 1203, 1110

融点：202.08～206.2°C (分解)

【0088】

【発明の効果】一般式〔1〕で表される $\beta$ -デオキシ- $\beta$ -ウレイド- $\beta$ -D-アロフラノシリウロン酸誘導体またはその塩は、真菌細胞壁の成分であるキチンの合成

を阻害する作用を有し、ヒト、動物および植物の真菌性疾患の予防、治療またはダニやノミなどの害虫の生育阻害に有効である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup> 識別記号

A 61 K 31/70  
C 07 H 19/22

F I

A 61 K 31/70  
C 07 H 19/22

A E D

(72) 発明者 野村 伸彦

富山県富山市豊若町2丁目1-58